

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-244000

(43) 公開日 平成10年(1998) 9月14日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>  
A 6 1 M 1/18  
B 0 1 D 69/02

識別記号  
5 0 0  
5 1 0

F I  
A 6 1 M 1/18  
B 0 1 D 69/02

審査請求 未請求 請求項の数12 O L (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平9-53680

(22) 出願日 平成9年(1997) 3月7日

(71) 出願人 000109543

テルモ株式会社

東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号

(72) 発明者 中島 俊夫

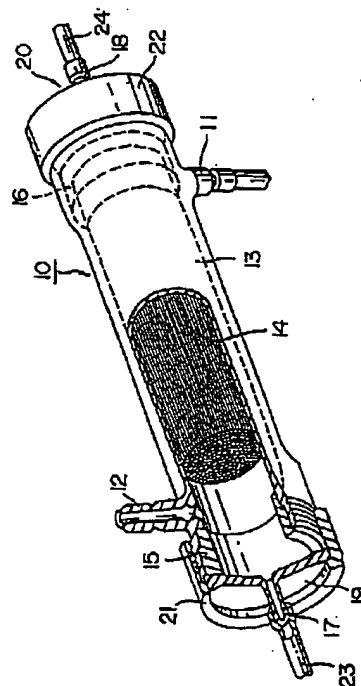
神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500 テル  
モ株式会社内

(54) 【発明の名称】 中空糸膜型体液浄化装置およびその製造方法

(57) 【要約】

【目的】 生体適合性に優れ、かつ、溶出物の極度に少ない、疎水性ポリマー、親水性ポリマー、脂溶性ビタミンよりなる中空糸膜型体液浄化装置、およびその製造方法を提供する。

【構成】 脂溶性ビタミンを溶出せず、中空糸膜の分離槽の細孔を親水化するアルコール水溶液を用いて親水化し、アルコール水溶液を水に置換後、中空糸膜が水に浸漬された状態で滅菌されてなる。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 疎水性ポリマーおよび親水性ポリマーからなる中空糸膜と、該中空糸膜を取り巻く外筒と、該中空糸膜の端部において該中空糸膜と該外筒との間を液密に封止する封止部と、該中空糸膜と該封止部により隔成される中空糸膜内腔を含む体液流路と中空糸膜の外周面と該外筒より形成される第2流路と、該中空糸膜の内腔に連続し外部と接続する体液流路入口および体液流路出口と、該外筒に設けられた第2流路入口および第2流路出口を有する体液浄化装置であって、透析型人工腎臓装置製造承認基準による中空糸膜の抽出液のUV(220nm)吸光度が0.05未満であることを特徴とする中空糸膜型体液浄化装置。

【請求項2】 該中空糸膜が脂溶性ビタミンを含むことを特徴とする請求項1に記載の中空糸膜型体液浄化装置。

【請求項3】 該疎水性ポリマーが、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリアミドであることを特徴とする請求項1ないし2に記載の中空糸膜型体液浄化装置。

【請求項4】 該親水性ポリマーがポリビニルピロリドンまたはポリエチレングリコールであることを特徴とする請求項1ないし3に記載の中空糸膜型体液浄化装置。

【請求項5】 該脂溶性ビタミンが、ビタミンEであることを特徴とする請求項2ないし4に記載の中空糸膜型体液浄化装置。

【請求項6】 該中空糸膜の分離層の平均孔径が0.001~10 $\mu$ mであることを特徴とする請求項1ないし5に記載の中空糸膜型体液浄化装置。

【請求項7】 疎水性ポリマー、親水性ポリマーおよび脂溶性ビタミンからなる中空糸膜と、該中空糸膜を取り巻く外筒と、該中空糸膜の端部において該中空糸膜と該外筒との間を液密に封止する封止部と、該中空糸膜と該封止部により隔成される中空糸膜内腔を含む体液流路と中空糸膜の外周面と該外筒より形成される第2流路と、該中空糸膜の内腔に連続し外部と接続する体液流路入口および体液流路出口と、該外筒に設けられた第2流路入口および第2流路出口を有する体液浄化装置を、該脂溶性ビタミンが溶出し濃度のアルコール水溶液を通水した後、該アルコール水溶液を水または生体に有害性のない液体からなる置換液に置換し、次いで該中空糸膜を該置換液に浸漬した状態で滅菌することを特徴とする中空糸膜型体液浄化装置の製造方法。

【請求項8】 該アルコール水溶液のアルコール濃度が1~70%であることを特徴とする請求項7に記載の中空糸膜型体液浄化装置の製造方法。

【請求項9】 該疎水性ポリマーが、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリアミドであることを特徴とする請求項7ないし8に記載の中空糸膜型体液浄化装置の製造方法。

【請求項10】 該親水性ポリマーがポリビニルピロリ

ドンまたはポリエチレングリコールであることを特徴とする請求項7ないし9に記載の中空糸膜型体液浄化装置の製造方法。

【請求項11】 該脂溶性ビタミンが、ビタミンEであることを特徴とする請求項7ないし10に記載の中空糸膜型体液浄化装置の製造方法。

【請求項12】 該中空糸膜の活性層の平均孔径が0.001~10 $\mu$ mであることを特徴とする請求項7ないし11に記載の中空糸膜型体液浄化装置の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、中空糸膜型体液浄化装置およびその製造方法に関する。特に、疎水性ポリマー、親水性ポリマーからなる中空糸膜を含む中空糸膜型体液浄化装置、さらには疎水性ポリマー、親水性ポリマーおよび脂溶性ビタミンからなる中空糸膜を含む中空糸膜型体液浄化装置ならびにその製造方法に関する。

## 【0002】

【従来の技術】従来より、人工透析器、血漿分離器などの体外血液循環の分野においては、体液浄化装置として疎水性ポリマー製中空糸膜が広く利用されている。しかしながら、例えば血液透析においては、その体外血液循環を行う頻度が高く、前述のような中空糸膜型体液浄化装置を長期間に渡って使用することとなり、体外血液循環の際、血液中の白血球および/または血小板の活性化等が生じることによってと思われる、合併症等が併発し、透析患者の深刻な問題となっている。

【0003】また、これらの体液浄化装置は直接血液や血漿と接触するので、溶出物試験基準などが設けられている場合がある。従って、中空糸膜の清浄度の向上は重要な課題である。

【0004】特公平5-54373号公報、特公平2-18695号公報等には、合成高分子に微細孔を形成するためにポリビニルピロリドン(PVP)やポリエチレングリコール(PEG)等の親水性ポリマーを添加したポリスルホンやポリアミド等の疎水性ポリマーからなる中空糸膜の製造方法が記載されている。

【0005】これらの親水性ポリマーは、膜の濡れ性向上のためには好ましいが、元来生体に存在する物ではなく、生体にとっては不要な物質である。従って、体液を流通させた場合、これらの親水性ポリマーの溶出を少なくすることが好ましい。

【0006】また、長期的に血液透析を行っている患者の中には、血中抗酸化作用の低下や過酸化脂質が高値である等が確認されており、これに起因すると思われる長期透析患者の動脈硬化性疾患が増加している。

【0007】一方、これらの問題を解決するため、生体内抗酸化作用、生体膜安定化作用、血小板凝集抑制作用などの種々の生理作用を有するビタミンEの皮膜を中空糸膜の表面に被覆する人工臓器が提案されている。(特

公昭62-41738号)しかし、上記のようにビタミンE等の脂溶性ビタミンを疎水性ポリマーと親水性ポリマーよりなる体液浄化装置にコートした場合、濡れ性が低下し、中空糸膜の孔に水が侵入せず、特に微多孔性の中空糸膜型体液浄化装置の場合、通常のリーク試験を行うことができなかった。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、従来技術の有する前記課題を解決すべくなされたものであり、その目的とするところは、疎水性ポリマーと親水性ポリマーおよびビタミンE等の脂溶性ビタミンよりなる中空糸膜を含む中空糸膜型体液浄化装置の製造方法において、中空糸膜の親水化と脂溶性ビタミンの保持を両立させた中空糸膜型体液浄化装置の製造方法を提供することであり、また、本来生体に不要な物質である親水性高分子の溶出を少なくした中空糸膜型体液浄化装置を提供することにある。

【0009】

【課題を解決するための手段】上記の諸目的は、以下の本発明の中空糸膜型体液浄化装置ならびにその製造方法により達成される。

【0010】すなわち、本発明は、疎水性ポリマーおよび親水性ポリマーからなる中空糸膜と、該中空糸膜を取り巻く外筒と、該中空糸膜の端部において該中空糸膜と該外筒との間を液密に封止する封止部と、該中空糸膜と該封止部により隔成される中空糸膜内腔を含む体液流路と中空糸膜の外表面と該外筒より形成される第2流路と、該中空糸膜の内腔に連続し外部と接続する体液流路入口および体液流路出口と、該外筒に設けられた第2流路入口および第2流路出口を有する体液浄化装置であって、透析型人工腎臓装置製造承認基準による中空糸膜の抽出液のUV(220nm)吸光度が0.05未満である中空糸膜型体液浄化装置である。

【0011】また、本発明は、該中空糸膜が脂溶性ビタミンを含む中空糸膜型体液浄化装置である。

【0012】また、本発明は、該疎水性ポリマーが、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリアミドである中空糸膜型体液浄化装置である。

【0013】また、本発明は、該親水性ポリマーがポリビニルピロリドンまたはポリエチレングリコールである中空糸膜型体液浄化装置である。

【0014】また、本発明は、該脂溶性ビタミンが、ビタミンEである中空糸膜型体液浄化装置である。

【0015】また、本発明は、該中空糸膜の活性層の平均孔径が0.001~10 $\mu$ mである中空糸膜型体液浄化装置である。

【0016】さらに、本発明は、疎水性ポリマーおよび親水性ポリマーおよび脂溶性ビタミンからなる中空糸膜と、該中空糸膜を取り巻く外筒と、該中空糸膜の端部において該中空糸膜と該外筒との間を液密に封止する封止

部と、該中空糸膜と該封止部により隔成される中空糸膜内腔を含む体液流路と中空糸膜の外表面と該外筒より形成される第2流路と、該中空糸膜の内腔に連続し外部と接続する体液流路入口および体液流路出口と、該外筒に設けられた第2流路入口および第2流路出口を有する体液浄化装置を、該脂溶性ビタミンが溶出し濃度のアルコール水溶液を通水した後、該アルコール水溶液を水あるいは生体に有害性のない液体からなる置換液に置換し、次いで該中空糸膜を該置換液に浸漬した状態で滅菌する中空糸膜型体液浄化装置の製造方法である。

【0017】また、本発明は、該アルコール水溶液のアルコール濃度が1~70%である中空糸膜型体液浄化装置の製造方法である。

【0018】また、本発明は、該疎水性ポリマーが、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリアミドである中空糸膜型体液浄化装置の製造方法である。

【0019】また、本発明は、該親水性ポリマーがポリビニルピロリドンまたはポリエチレングリコールである中空糸膜型体液浄化装置の製造方法である。

【0020】また、本発明は、該脂溶性ビタミンが、ビタミンEである中空糸膜型体液浄化装置の製造方法である。

【0021】また、本発明は、該中空糸膜の活性層の平均孔径が0.001~10 $\mu$ mである中空糸膜型体液浄化装置の製造方法である。

【0022】

【発明の実施の形態】図1は、本発明の中空糸膜型体液浄化装置が血液透析器である場合の一実施形態を示す一部切欠部を有する斜視図である。

【0023】図1に示すように、血液透析器10は、両端部付近に透析液流路入口11および透析液流路出口12を有する外筒13に多数の中空糸膜よりなる中空糸膜束14を挿入したのち、その両端部を封止部15、16で外筒13の両端部をそれぞれ液密に封止してなるものである。外筒13の両端には体液流路入口17および体液流路出口18をそれぞれ備えたヘッダー19、20がそれぞれ当接され、ヘッダー19、20と外筒13とがそれぞれ固着されている。体液を処理する場合、体液流路入口17および体液流路出口18には、人体等に接続するチューブ23、24が連結される。前記外筒、ヘッダーの素材としては、ポリカーボネート、ポリプロピレン等が挙げられる。また、前記封止部の材料としては、ポリウレタン等が挙げられる。

【0024】上記血液透析器は、中空糸膜と封止部により2つの区画に隔成され、中空糸膜内腔と上記封止部とヘッダーにより形成される空間により形成される体液流路と、中空糸膜の外表面と上記外筒により形成される第2流路とが形成される。血液透析器を使用する場合には、上記体液流路には血液が流通し、上記第2流路には透析液が流通する。

【0025】図2は、本発明の中空糸膜型体液浄化装置に用いる中空糸膜の製造方法の一工程図である。

【0026】本発明の体液浄化装置に用いる中空糸膜の製造方法の一例を以下に説明するが、これに限定されるものではない。

【0027】紡糸原液槽2、芯液槽3、吐出ノズル4、凝固液層5、洗浄液槽6および巻き取り機7を含む紡糸装置により行われる。この他種々のものが知られている。

【0028】紡糸原液槽2には、疎水性ポリマーと親水性ポリマーを溶媒に溶解してなる紡糸原液が充填されている。

【0029】芯液槽3には、液体を用いずに空気を吹送する場合や、疎水性ポリマーの非溶媒、非溶媒と溶媒との混合溶液などが用いられる場合がある。非溶媒としては、水、メタノールなどがある。

【0030】本発明においてはさらに、紡糸原液および／または芯液に脂溶性ビタミンを添加するか、体液浄化装置として組み立ててから、脂溶性ビタミンをコートする。その際、脂溶性ビタミンを均一に分散させるために界面活性剤等を添加してもよい。

【0031】脂溶性ビタミンは、生体内抗酸化作用、生体膜安定化作用、血小板凝集抑制作用などの種々の生理作用を有し、また、中空糸膜の表面等に被覆されることにより水溶性物質の溶出を抑制する。

【0032】本発明に用いる中空糸膜は、疎水性ポリマーと親水性ポリマーよりなる。これらのポリマーの組み合わせ、および紡糸原液組成、芯液組成、温度、湿度等により、膜の孔形状を調節することができ、所望の特性を得ることができる。

【0033】紡糸原液槽2より送液された紡糸原液を2重管構造の吐出ノズル4の外管である環状紡糸孔（図示せず）より、また、芯液槽3より送液された芯液を吐出ノズル4の内管（図示せず）より同時に吐出させ、紡糸原液の芯部に芯液を充填しつつ空气中に押し出す。押出物はそのまま下方に自重落下させた後、凝固性液槽5に導入し凝固させる。凝固液槽に用いる凝固性液としては、前記非溶媒が用いられるが、若干の前記疎水性ポリマーの溶媒、界面活性剤等を含んでもよい。

【0034】凝固性液層を出た中空糸膜8は、洗浄液槽6を通過させ巻き取り機7により巻き取る。洗浄液槽としては、中空糸膜8を10～90℃、好ましくは20～80℃の洗浄液に1～8時間、好ましくは2～5時間の間、浸漬および／またはシャワーする方法が挙げられる。温度について前記下限未満の温度では洗浄力が弱く、上限を越える温度では、洗浄液の供給設備や洗浄設備が高価となる。本処理時間について前記下限値未満では洗浄が不十分であり、前記上限値を越えた場合、作業効率が低下する。洗浄液としては、安全性のために通常、逆浸透水（RO水）や限外濾過水（UF水）が用い

られる。これは、生体に為害性のない物質を添加することを排除するものではないことは言うまでもない。

【0035】また、もう一つの洗浄方法として、中空糸膜を所定の長さ和本数の束にし、高压容器中にて高温水処理する方法が挙げられる。中空糸膜8を100～160℃、好ましくは105～130℃で、10～180分、好ましくは30～120分の間処理する。温度について前記下限未満の温度では洗浄力が弱く、上限を越える温度では、疎水性ポリマーの変形、高压容器等の洗浄設備が高価となるなどの問題が起こる。本処理時間について前記下限値未満では洗浄が不十分であり、前記上限値を越えた場合、作業効率が低下する。洗浄液としては、安全性のために通常、逆浸透水（RO水）や限外濾過水（UF水）が用いられる。これは、生体に為害性のない物質を添加することを排除するものではないことは言うまでもない。

【0036】このようにして得られる中空糸膜は、内径10～1000 $\mu$ m、好ましくは100～300 $\mu$ m、膜厚5～100 $\mu$ m、好ましくは20～60 $\mu$ mである。

【0037】また、脂溶性ビタミンによる血小板凝集抑制作用等を長期間にわたって持続しうするためには、上記中空糸膜における脂溶性ビタミンの含有量は1～1000mg/m<sup>3</sup>であることが好ましく、10～100mg/m<sup>3</sup>がより好ましい。

【0038】また、上記中空糸膜の親水性ポリマーのポリマー中（疎水性ポリマーと親水性ポリマー）の含有率としては0.5～4重量％、より好ましくは1～3％である。

【0039】以上のように作製された中空糸膜を束にし、外筒に挿入した後、中空糸膜束端部をウレタン等の封止部材で封止し、両端部にヘッダーを取り付け、中空糸膜型体液浄化装置を作製する。

【0040】この時、上記中空糸膜の分離層の平均孔径が、0.001～10 $\mu$ mである場合、上記の洗浄により、中空糸膜の分離層孔内には常圧では水が侵入せず、体液を浄化するための物質移動が妨げられる。そこで、上記脂溶性ビタミンを溶出させずに、かつ、効果的に上記中空糸膜を親水化する。

【0041】組み立てられた体液浄化装置は、親水化処理の後、リーク試験を行い、水あるいは生体に為害性のない液体を置換液として充填して、滅菌される。

【0042】親水化処理に用いる親水化液は、アルコール濃度が1～70v/v％の水溶液で行うことが好ましく、さらには5～50v/v％が好ましい。これ以下では上記の中空糸膜を効果的に親水化することができず、この範囲以上では、中空糸膜にコートされている脂溶性ビタミンが溶出してしまう。上記アルコールは、メタノール、エタノール、プロパノール等が挙げられ、中でもエタノールが好ましい。

【0043】また、この親水化液の処理により、水のみでは溶出しない親水性ポリマーが溶出するので、この親水化処理は、親水化と同時に脂溶性ビタミンを実質的に溶出させずに親水性ポリマーを溶出させる作用を有するのである。

【0044】親水化処理は、体液浄化装置に親水化液を導入して、中空糸膜全体の親水化を行う。さらに、置換液として水を導入し親水化液と水との置換を行う。この親水化および水置換により、中空糸膜の孔に水が侵入し、リーク試験を行うことができ、さらには、この孔を通して液体中の物質移動を行うことができるのである。

【0045】置換液への置換が終了した後、体液流路あるいは第2流路のどちらか一方の入口および出口を開放し、他方の流路の水を実質的に排出したら、前記他方の流路の入口または出口の一方の側を閉鎖し、他方より空気を送り加圧状態を形成する。この加圧状態において、一定圧力に加圧したのち、加圧側を閉鎖し、前記他方の流路の圧力をモニターし、圧力変動を観察する。この時、圧力低下が一定値以内であれば、中空糸膜あるいは封止部等からの漏れはないものと判断できる。同時に、親水化が充分に行われていなければ、水の侵入していない中空糸膜の孔から、空気が漏れるので、この試験により、十分に親水化されていないことも発見することができる。

【0046】上記リーク試験の後、体液流路および/または第2流路に、置換液として水または生体に有害性のない液体を導入し、これらの液体を体液浄化装置に充填させる。

【0047】生体に有害性のない液体とは、本発明の体液浄化装置を定められた方法でブライミングした後の体液浄化装置内部の液体を、人体の血管中に注入したときに、毒性を示さない液体をいう。

【0048】体液浄化装置の全ての出入口に密栓をし、包装して滅菌を行う。密栓をしないで包装袋に前記置換液を満たし、その中に前記体液浄化装置を浸漬し、そのまま包装袋を封止して滅菌を行ってもよい。包装袋には通常水蒸気透過性の小さいものを用いることが好ましい。

【0049】滅菌としては、オートクレーブ滅菌、 $\gamma$ 線滅菌などが挙げられるが、置換液が充填された状態で滅菌可能であればよい。安全性、材料の劣化等を考慮するとオートクレーブ滅菌がより好ましい。

【0050】本発明の体液浄化装置は、充分な洗浄と親水化工程により、PVPの溶出量を極度に減少させることができるのである。これは、透析型人工腎臓装置製造承認基準の溶出試験により確認することができる。まず、滅菌済みの体液浄化装置から充填されている液体を空気の吹送等により除去した後、中空糸膜を切り出し、乾燥させる。中空糸膜1gに対し100mlのRO水を用い、70℃1時間抽出を行う。抽出液の220nmの

UV吸収を測定する。

【0051】本発明の体液浄化装置は、疎水性ポリマーと親水性ポリマーを含み、かつ、上記UV吸収が0.05未満であることを達成することができる。好ましい場合には、上記UV吸収が0.03未満を、さらにより好ましくは0.025未満を達成することができるのである。

【0052】疎水性ポリマーとしては、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリアミド、ポリアリレート、ポリメチルメタクリレート、ポリカーボネート、ポリエーテルエーテルケトン、ポリアリルエーテルケトン、セルローストリアセテート、セルロースジアセテートなどが挙げられ、これらの単独、または2種以上を組み合わせ使用してもよい。

【0053】親水性ポリマーとしては、ポリビニルピロリドン(PVP)、ポリエチレングリコール(PEG)、ポリプロピレングリコール(PPG)、ハイドロキシプロピルセルロース(HPC)、デンプン、ハイドロキシエチルスターチ(HES)等が挙げられる。中でも、PVPおよびPEGは、中空糸膜の孔形成性が良く好ましい。

【0054】前記紡糸原液に用いる溶媒としては、ジメチルアセトアミド(DMA)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ジメチルホルムアミド(DMF)等が挙げられ、用いる疎水性ポリマーおよび親水性ポリマーの種類に合わせて適宜選択される。

【0055】前記脂溶性ビタミンとは、ビタミンA、 $\beta$ -カロチン、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンKおよびユビキノン等が挙げられるが、これらの中では、ビタミンEが好適である。ビタミンEは熱安定性が高く、工業的生産に適しており、 $\alpha$ -トコフェロール、 $\alpha$ -酢酸トコフェロール、 $\alpha$ -ニコチン酸トコフェロール、 $\beta$ -トコフェロール、 $\gamma$ -トコフェロール、 $\delta$ -トコフェロール等が挙げられる。

【0056】

【実施例】以下、本発明を実施例をもってさらに具体的に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

【0057】(実施例1)ポリスルホン15重量%、ポリビニルピロリドン9重量%、ジメチルスルホキシド48重量%、N,N-ジメチルアセトアミド28重量%を混合し、紡糸原液を得た。この紡糸原液と、芯液としてビタミンE( $\alpha$ -酢酸トコフェロール)を0.1w/v%含有する溶液を用いて、内径207 $\mu$ m、膜厚34 $\mu$ mの中空糸膜を得た。洗浄方法は、60℃のRO水シャワーにて4時間行った。得られた中空糸膜を9700本束ね有効膜面積1.5 $m^2$ の血液透析器を組み立てた。

【0058】血液透析器の透析液流路出口を閉じ、透析液流路入口からエタノール/水=50/50(v/v%)を、流速500ml/minで導入し、1分間流通させ中空糸膜の

親水化を行い、次いでRO水を血液流路入口および透析液流路入口より、流速500ml/minにて、2分間通水させ、用いたエタノール水溶液と置換し、血液透析器内に水を充填した。

【0059】血液流路入口、血液流路出口、透析液流路入口および透析液流路出口にシリコン樹脂製ポートキャップをはめ、オートクレーブ滅菌を行い中空糸膜型血液透析器を作製した。

【0060】(実施例2) エタノール/水=30/70(v/v.%)にて親水化を行った以外は、全て実施例1と同様の方法で行い、中空糸膜型血液透析器を作製した。

【0061】(実施例3) エタノール/水=40/60(v/v.%)にて親水化を行った以外は、全て実施例1と同様の方法で行い、中空糸膜型血液透析器を作製した。

【0062】(比較例1) エタノール水溶液による親水化処理を行わずに、血液透析器内に水を充填した以外は、全て実施例1と同様の方法で行い、血液透析器を作製した。

【0063】(比較例2) エタノール/水=90/10(v/v.%)にて親水化を行った以外は、全て実施例1と同様の方法で行い、血液透析器を作製した。

【0064】

【実験例】

(リーク試験) 実施例1、2、3、比較例1、2について、親水化処理の効果の有無を確認するため、血液透析器のリークを圧力変化によって確認するリーク試験を行った。

【0065】リーク試験は次のように行った。血液透析器の血液側流路に空気を吹送し、充填液を排出する。透析液側流路入口および出口を開放し、血液側流路出口の側を閉鎖し、血液流路入口を760mmHgの定圧装置と連通させ、血液側流路を760mmHgに加圧した状態とし、この状態を30秒間維持する。血液側流路入口と定圧装置との間を閉鎖し、血液透析器の血液側流路を閉鎖系とした後、血液側流路内の1分間の圧力変化( $\Delta P$ )を読みとる。この圧力変化( $\Delta P$ )が6(mmHg)以下であれば、中空糸膜全体が親水化されていると判断した。さらにこの条件では、水溶液系での溶質クリアランス等の膜性能が十分発現される。

【0066】結果は、 $\Delta P$ は、実施例1(3mmHg)、実施例2(4mmHg) 実施例3(4mmHg)、比較例1(207mmHg)、比較例2(3mmHg)であった。

【0067】(ビタミンE溶出量の定量) 実施例1および比較例2について、親水化に用いたアルコール水溶液へのビタミンE溶出量を見積もるため、用いたアルコール水溶液と同じ組成の無処理のアルコール水溶液を対照として吸光度法(測定波長284nm)にて行った。

【0068】結果は、実施例1では親水化に用いたエタノール/水=50/50(v/v.%)溶液中へのビタミンEの溶出は

吸光度法にて検出されなかった。比較例2では、親水化に用いたエタノール/水=90/10(v/v.%)溶液中へのビタミンEの溶出量の総量は、中空糸膜へのビタミンE固定化量の約1/5であった。

【0069】(溶出物試験) 実施例1、2、3、比較例1、2について、透析型人工腎臓装置製造承認基準に従い、中空糸膜のUV吸収を測定した。

【0070】結果は、実施例1(0.018)、実施例2(0.023)、実施例3(0.019)、比較例1(0.06)、比較例2(0.015)であった。

【0071】

【発明の効果】本発明は、疎水性ポリマーおよび親水性ポリマーからなる中空糸膜と、該中空糸膜を取り巻く外筒と、該中空糸膜の端部において該中空糸膜と該外筒との間を液密に封止する封止部と、該中空糸膜と該封止部により隔成される中空糸膜内腔を含む体液流路と中空糸膜の外周面と該外筒より形成される第2流路と、該中空糸膜の内腔に連続し外部と接続する体液流路入口および体液流路出口と、該外筒に設けられた第2流路入口および第2流路出口を有する体液浄化装置であって、透析型人工腎臓装置製造承認基準による中空糸膜の抽出液のUV(220nm)吸光度が0.05未満である中空糸膜型体液浄化装置であるので、血液接触時に膜からの溶出物が少なく、安全性が高い。

【0072】また、本発明は、該中空糸膜が脂溶性ビタミンを含むので、脂溶性ビタミンの有する生理活性を期待するとともに、脂溶性ビタミンが膜表面を覆うことにより溶出物を一層少なくすることができる。

【0073】また、本発明は、該疎水性ポリマーが、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリアミドであるので、生体適合性が高い。

【0074】また、本発明は、該親水性ポリマーがポリビニルピロリドンまたはポリエチレングリコールであるので、中空糸膜分離層の孔形成性がよい。

【0075】また、本発明は、該脂溶性ビタミンが、ビタミンEであるので熱安定性に優れ、工業的な生産性に優れる。

【0076】また、本発明は、該中空糸膜の分離層の平均孔径が0.001~10 $\mu$ mである親水性ポリマーの除去と同時に中空糸膜を親水化することができる。

【0077】さらに、本発明は、疎水性ポリマーおよび親水性ポリマーおよび脂溶性ビタミンからなる中空糸膜と、該中空糸膜を取り巻く外筒と、該中空糸膜の端部において該中空糸膜と該外筒との間を液密に封止する封止部と、該中空糸膜と該封止部により隔成される中空糸膜内腔を含む体液流路と中空糸膜の外周面と該外筒より形成される第2流路と、該中空糸膜の内腔に連続し外部と接続する体液流路入口および体液流路出口と、該外筒に設けられた第2流路入口および第2流路出口を有する体液浄化装置を、該脂溶性ビタミンが溶出しにくい濃度のアル

コール水溶液を通水した後、該アルコール水溶液を水あるいは生体に無害な液体からなる置換液に置換し、次いで該中空糸膜を該置換液に浸漬した状態で滅菌する中空糸膜型体液浄化装置の製造方法であるので、生体適合性に優れかつ、溶出物を極度に少なくすることができる。

【0078】また、本発明は、該アルコール水溶液の濃度が1～70%であるので、脂溶性ビタミンを実質的に溶出させず、水溶性ポリマーを除去し、中空糸膜を親水化することができる。

【0079】また、本発明は、該疎水性ポリマーが、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリアミドであるので生体適合性が高い。

【0080】また、本発明は、該親水性ポリマーがポリビニルピロリドンまたはポリエチレングリコールであるので中空糸膜分離層の孔形成性がよい。

【0081】また、本発明は、該脂溶性ビタミンが、ビタミンEであるので熱安定性に優れ、工業的な生産性に優れる。

【0082】また、本発明は、該中空糸膜の活性層の平均孔径が0.001～10 $\mu$ mであるので、血液透析、血漿分離、細胞分離等広い用途に使用することができる。

【図面の簡単な説明】

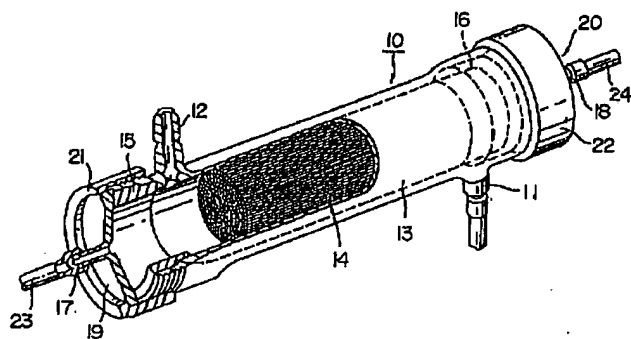
【図1】本発明の中空糸膜型体液処理装置の一実施形態を示す一部切欠部を有する斜視図である。

【図2】本発明の中空糸膜型体液浄化装置に用いる中空糸膜の製造方法の一実施形態を示す工程図である。

【符号の説明】

- |       |         |
|-------|---------|
| 1     | 紡糸装置    |
| 2     | 紡糸原液槽   |
| 3     | 芯液槽     |
| 4     | 吐出ノズル   |
| 5     | 凝固性液槽   |
| 6     | 洗浄液槽    |
| 7     | 巻き取り機   |
| 10    | ダイアライザー |
| 11    | 透析液流路入口 |
| 12    | 透析液流路出口 |
| 13    | 外筒      |
| 14    | 中空糸膜束   |
| 15、16 | 封止部     |
| 17    | 体液流路入口  |
| 18    | 体液流路出口  |
| 19、20 | ヘッダー    |
| 23、24 | 接続チューブ  |

【図1】



【図2】

